

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-229058

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>A 61 L 27/00  
A 61 K 6/00

識別記号

庁内整理番号

F-6779-4C  
6529-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)9月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 骨形成材料の製法

⑯ 特 願 昭62-63427

⑰ 出 願 昭62(1987)3月17日

⑱ 発 明 者	大 鳥	泰 雅	大阪府池田市鉢塚3丁目10-18
⑱ 発 明 者	今 西	久 是 律	奈良県吉野郡下市町阿知賀2191
⑱ 発 明 者	馬 込	正 勝	奈良県生駒市小明町2116番地の1
⑲ 出 願 人	大 鳥	泰 雅	大阪府池田市鉢塚3丁目10-18
⑲ 出 願 人	今 西	久 是 律	奈良県吉野郡下市町阿知賀2191
⑲ 出 願 人	馬 込	正 勝	奈良県生駒市小明町2116番地の1
⑳ 代 理 人	弁理士	西 藤 征 彦	

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

骨形成材料の製法

## 2. 特許請求の範囲

(1) コラーゲン、ムコ多糖類、レシチンおよびヒスチジン系化合物を必須成分とする水性液に、下記の(A)粉末を混合して攪拌し、これを乾燥させることを特徴とする骨形成材料の製法。

(A) 第一リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウムを必須成分とし焼石膏または水酸化カルシウムを任意成分とする混合物。

(2) ムコ多糖類が、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン4硫酸、コンドロイチン6硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸Ⅰおよびケラタン硫酸Ⅱからなる群から選択された少なくとも一つの化合物である特許請求の範囲第1項記載の骨形成材料の製法。

(3) ヒスチジン系化合物がカルノシンである特許請求の範囲第1項または第2項記載の骨形成材

料の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は、歯槽膿漏の疾患治療に際して歯と歯茎の間に挿入され歯骨を形成させる用途等に用いられる骨形成材料の製法に関するものである。

(従来技術)

従来から歯槽膿漏等の治療には、歯と歯茎の間に、人工骨および骨補填材を挿入することが行われている。すなわち、歯槽膿漏は、歯骨等が溶出し痩せてゆくものであり、歯のぐらつき等が生じる。その治療には、痩せた部分に、粒状等の人工骨を充填し補強することがなされる。このような人工骨および骨補填材としては、アパタイトHAP、リン酸三カルシウムTCP等のリン酸カルシウム系セラミックスあるいは多孔質体セラミックスにコラーゲン、ムコ多糖類溶液を含浸させたものが使用されている。しかしながら、上記リン酸カルシウム系セラミックスからなる人工骨および骨補填材は、生体に対してなじみ性を有してはい

るがあくまで人工骨にすぎず、生体骨の組成組織になることはない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

このように、従来の人工骨および骨補填材は、生体に対するなじみ性を有してはいるが、天然骨組成とは異種組成物である。したがって、挿入された人工骨および骨補填材の一部または全部が天然骨と融合せずに経時的に脱離する。すなわち、充填後、暫くの間には殆どのが歯と歯茎の間から脱離してしまい、残存しているものも、単に物質的に歯と歯茎の間に存在しているに過ぎない。

この発明は、このような事情に鑑みなされたもので、天然骨の組成と同様の組成を有し骨組織となりうる骨形成材料の製法の提供をその目的とする。

〔問題点を解決するための手段〕

上記の目的を達成するため、この発明の骨形成材料の製法は、コラーゲン、ムコ多糖類、レシチンおよびヒスチジン系化合物を必須成分とする水性液に、下記の(A)粉末を混合して攪拌し、こ

れを乾燥させるという構成をとる。

(A) 第一リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウムを必須成分とし焼石膏または水酸化カルシウムを任意成分とする混合物。

すなわち、上記骨形成材料は、基本的には、リン酸カルシウム系化合物、コラーゲン、ムコ多糖類、レシチンおよびヒスチジン系化合物とからなるものである。この骨形成材料は、天然骨と同様の組成を有しているため、挿入後において、生体内の骨組織に融合される。

したがって、従来のような経時的な骨形成組成物の脱離が生じなくなる。

上記骨形成材料に用いられる(A)成分は、リン酸カルシウム系化合物であり、第一リン酸カルシウム $(\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O})$ 、第二リン酸カルシウム $(\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O})$ および第三リン酸カルシウム $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$ が用いられる。場合により、焼石膏 $(\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O})$ または水酸化カルシウム $(\text{Ca}(\text{OH})_2)$ が加えられる。焼石膏粉末、水酸化

3

カルシウムの粒径は、微小特に $0.3\mu$ 未満が好ましい。リン酸カルシウム系化合物3成分の割合は、第一リン酸カルシウムが20～40重量%（以下「%」と略す）、特に好適なのは30%であり、第二リン酸カルシウムは5～20%、特に好適なのは10%、第三リン酸カルシウムは50～70%、特に好適なのは60%である。この3成分混合粉末の粒径は、微細、特に $0.1\mu$ 未満が好ましい。上記3成分混合粉末と焼石膏粉末の混合割合は3成分混合粉末が60～90%、焼石膏粉末が40～10%が好適であり、各成分の混合比の一例は下記の第1表のとおりである。

第 1 表

成 分	S a m p l e		
	割合 (%)		
	No. 1	No. 2	No. 3
第一リン酸カルシウム	30	60	15
第二リン酸カルシウム	30	15	60
第三リン酸カルシウム	30	10	15
焼石膏	10	15	10

5

4

上記骨形成材料に用いられるヒスチジン系化合物としては、例えばカルノシン $(\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3)$ 、 $\beta$ -アラニル-L-ヒスチジン)があげられる。また、ヒスチジン自体を用いてもよい。

上記骨形成材料に用いられるコラーゲンとしては、従来公知のものが用いられる。例えば、ニツピコラーゲン(Nippi Collagen, Type A.S.C、Type S.C.E、Type S.C.L)およびセルマトリックス・ニッタ(Cellmatrix・Nitta, Type I-A、Type I-P)があげられる。上記3成分混合粉末(4成分混合粉末)(A)とコラーゲン(B)の相互割合は、 $(A)/(B) = 1/0.3 \sim 1/0.1$ が好適である。

上記骨形成材料に用いられるレシチンとしては従来公知のエツグレシチン等があげられる。

上記骨形成材料に用いられるムコ多糖類としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン四硫酸、コンドロイチン六硫酸、デルマトン硫酸、ケラタン硫酸Iおよびケラタン硫酸IIがあげられる。これらは単独で用いてもよいし併用し

6

第 2 表

組成化合物	含有率 (%)
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.3
アスパラギン酸 MG.K シアノコバル	0.005
クロロブタン	0.15
塩酸ピリドキシン	0.1
パントニールアルコール	0.1
チメロザール (Chimerosal)	0.002
塩化カリウム	0.1
マレイン酸クロロフェラミン	0.01

てもよい。この発明においては、例えばコンドロイチン硫酸ナトリウムおよびコンドロイチン硫酸ナトリウムを3%含有する0.5%食塩水を用いる。前記コラーゲン(C)とコンドロイチン硫酸ナトリウム(D)の混合割合は、(C)/(D) = 1/9 ~ 1/0.6 が好適である。

この発明は、上記原料の水性液を用いて骨形成材料を製造するものであり、その水性液をつくるための水溶液としては、リン酸緩衝液、NaOH水溶液および保存液(第一薬品社製、プレサベーションリキッドSS)が用いられる。この保存液の組成成分は、下記の第2表のとおりである。

(以下余白)

この発明の骨形成材料は、前記の各材料を用い、例えばつぎのようにして行うことができる。すなわち、少なくとも1種類のムコ多糖類とコラーゲンとレンチンおよびヒスチジン系化合物、例えばカルノシン( $C_6H_{14}N_4O_2$ )を水、保存液またはリン酸緩衝液に溶解させる。つぎに、前記リン酸カルシウム系化合物3成分混合粉末あるいは上記3成分混合粉末に焼石膏を加えた4成分混合粉末を上記溶液に投入し攪拌する。攪拌したのち、溶

7

液を乾燥に供し成形する。成形方法として、①60 ~ 120 kg/cm<sup>2</sup>の加圧下において金型成形する、②3000 kg/cm<sup>2</sup>の静水圧加圧下において成形する2通りの方法のいずれか一方を用いる。

このようにして得られた骨形成材料は、通常、粒状、粉状、チップ状等であつて天然の骨組織と同様の組成を有し、体内に挿入された場合、生体の骨組織になりうる。

つぎに、この発明を実施例にもとづいて説明する。

以下、リン酸カルシウム系化合物3成分混合粉末をCa-P粉末、4成分混合粉末をCa-P-S粉末と略称する。

#### (実施例1)

まず、Ca-P-S粉末6gを後記の第3表に示す割合で準備する。つぎに、Cellmatrix・Nitta 3ccにコラーゲン・ニツピ(Type A.S.C.) 0.3g、レンチン0.3gおよびカルノシン0.3gを加え溶解させる。さらに、コンドロイチン硫酸ナトリウム3%溶液(ゼリア新薬工業)を3cc添加し混和す

8

る。この一連の操作において、溶液温度は4℃を保持する。

つぎに、上記溶液にCa-P-S粉末6gを投入したのち攪拌する。さらに、リン酸緩衝液pH7.4(0.1M) 0.6ccおよびNaOH水溶液0.4ccを加え、攪拌する。つぎに、温度36℃において3時間乾燥したのち、3000 kg/cm<sup>2</sup>にて静水圧加圧し、固形化して粒状骨形成材料を得た。

#### (実施例2)

Ca-P粉末3gを後記の第3表に示す割合で準備する。つぎに、コラーゲン0.6g、コンドロイチン0.4g、カルノシン0.1gおよびレンチン0.1gに約3ccの保存液を加え、オイルバス温度72℃において溶解させる。この溶液にCa-P粉末3gを投入したのち攪拌する。つぎに、温度72℃において30分乾燥したのち、120 kg/cm<sup>2</sup>において金型成形し、固形化して粉末状骨形成材料を得た。

また、保存液3ccにpH7.5になるまでNaOH水溶液(0.06M)を滴加したのち、この溶液にセリ

9

10

ン0.15g, カルシトニン0.15gおよびインタセリン(Intacellin, ルチニ社製)注射液1.5ccを加えた。つぎに上記溶液に上記のようにして得られた骨形成材料を温度36~40℃において1時間漬けたのち、温度-20℃において冷凍保存した。

〔実施例3〕

Ca-P-S粉末3gを後記の第3表に示す割合で準備する。つぎに、コラーゲン0.6g, コンドロイチン0.3g, カルノシン0.3gおよびレシチン0.3gに約1~2ccの水を加え、オイルバス温度36~45℃下において溶解させる。この溶液にCa-P-S粉末3gを投入したのち攪拌する。つぎに、この溶液にリン酸緩衝液pH7.4(0.1M)約0.6ccおよびNaOH水溶液(0.06M)約0.4ccを加え、さらに攪拌する。上記溶液(ゲル状)を温度72℃で30分乾燥させたのち、3000kg/cm<sup>2</sup>にて静水圧加圧し、固形化してチップ状骨形成材料を得た。

〔実施例4〕

カルシウム1.5gを加えさらに攪拌した。これにより、溶液はゾル状からゲル状となる。この溶液(ゲル状)を36℃で真空乾燥(3時間)して300~1200μの顆粒に成形し骨形成材料を得た。

〔実施例6〕

Ca-P-S粉末6gを後記の第3表に示す割合で準備する。つぎに、コラーゲン0.6g, コンドロイチン硫酸0.3g, レシチン0.15g, セリン0.03g, カルシトニン0.03g, インタセリン0.03gおよびパロチン0.03gをリン酸緩衝液pH6.0(0.1M)6ccにて、4℃で徐々に溶解した。つぎに、これに、Ca-P-S粉末6gを投入後攪拌し、さらにオイルバス温度36~40℃中において、保存液3ccと水酸化カルシウム3gを加え攪拌した。これにより、溶液はゾル状からゲル状になる。つぎに、これを36℃で真空乾燥(3時間)して300~1200μの顆粒に成形し骨形成材料を得た。

( 余 白 )

Ca-P-S粉末6gを後記の第3表に示す割合で準備する。つぎに、コラーゲン0.6g, コンドロイチン硫酸0.3g, カルノシン0.3gおよびレシチン0.3gをリン酸緩衝液pH6.0(0.1M)6cc, 温度4℃において徐々に溶解させる。つぎに、その溶液にCa-P-S粉末6gを投入し、さらに、オイルバス温度36~40℃においてNaOH水溶液(0.06M)をpH7.4になるまで滴下、攪拌する。これにより溶液はゾル状からゲル状になる。この溶液(ゲル状)を、温度36℃において3時間乾燥したのち、60kg/cm<sup>2</sup>にて金型成形し、固形化してチップ状骨形成材料を得た。

〔実施例5〕

Ca-P-S粉末6gを後記の第3表に示す割合で準備する。つぎに、コラーゲン0.6g, コンドロイチン0.3g, レシチン0.3gおよびカルノシン0.3gに約1~2ccの水を加えた。つぎに、これをオイルバス温度36~45℃において溶解し、これに、Ca-P-S粉末3gを投入後攪拌した。ついで、リン酸緩衝液pH7.4(0.1M)約0.6ccと水酸

第 3 表

混 合 材 料	混 合 比 (%)					
	実 施 例					
	1	2	3	4	5	6
第一リン酸カルシウム	30	60	15	60	30	30
第二リン酸カルシウム	30	30	60	15	30	30
第三リン酸カルシウム	30	10	15	15	30	30
焼 石 膏	10	—	10	10	10	10

以上の実施例1~6で得られた骨形成材料を比較例(アパタイトHAP)と対比して臨床実験に供した結果を第4表に示す。なお、実施例2で冷凍保存した粉末状骨形成材料は、使用時解凍後温度4℃に戻し臨床実験に供した。

( 以 下 余 白 )

第 4 表

		6 カ月経過後の生体骨 融合状態 ※
実 施 例	1	融合
	2	融合
	3	融合
	4	融合
	5	融合
	6	融合
比較例		融合せず

※：犬の歯と歯茎の間に挿入し6カ月  
経過後の状態を測定

〔発明の効果〕

この発明の骨形成材料の製法より得られた骨形成材料は、生体の骨組織成分と同様の材料により形成されているため、例えば歯と歯茎に挿入後、天然骨と融合される。したがって、これまでの人工骨および骨補填材のように早期に脱離するというような不都合を招かず、天然骨と融合し、歯骨等を形成するという効果を奏する。